

# 特許庁

Patent Office  
of the Government

別紙添付の書類は、本庁に提出された書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the attached document is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 昭和57年12月24日  
Date of Application

出願番号 昭和57年特許願第233967号  
Application No.

出願人 大鵬薬品工業株式会社  
Applicant

1983年6月29日

特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

若杉和夫



出証昭 58-20183



C097

(6,300円)

特

許

願

(特許法第38条  
ただし書の規定  
による特許出願)

昭和57年12月24日



特許庁長官

若杉和夫

殿



1. 発明の名称

ユウドウタイオコ

セイソクホウ

ペニシリッ誘導体及びその製造法

2 特許請求の範囲に記載された発明の数 (2)

3 発明者

住所 カナダ国 アルバータ州 シヤ-ウッドパーク  
ブラサイドテラス 12

氏名 ロナルド ジョージ ミケティツシュ

4 特許出願人

(ほか5名)

チヨダクカンダツカサチヨウ  
東京都千代田区神田司町2の9  
タイホウヤクヒンコウギョウ  
大鵬薬品工業株式会社

コ バヤシ ユキ オ  
代表者 小林 幸雄

5 代理人

大阪市東区平野町2の10 平和ビル内 電話06(203)0941番(代)

(6521) 弁理士 三枝 英二  
(ほか2名)

6 添附書類の目録

- (1) 委任状
- (2) 願書副本
- (3) 明細書

1 通 特許庁  
1 通 58.1.5  
1 通 出願第二課  
朝倉

4字  
訂正

方式  
審査



57 233967

7 前記以外の発明者及び代理人

(1) 発明者

ヒガレナダクスミヨシカモコ ハラ  
神戸市東灘区住吉鴨子ヶ原 1 - 2 - 7

ヤマ ベ レグル  
山 辺 茂

カワウチチロウマツオカ  
徳島市川内町松岡 1 3 - 5 4

タ ナカ セト アキ  
田 中 基 明

カミハチマンチロウニシヤマ  
徳島市上八万町西山 8 3 1

カワ タニ マコト  
梶 谷 亮

イタノグンアイズミチロウオクノアサヒガレナカズ  
徳島県板野郡藍住町奥野字東中須 1 2 5 - 4 6

ヤマ サキ トミ オ  
山 崎 富 生

イタノグンマフシグチロウヒロシマアザマルス  
徳島県板野郡松茂町広島字丸須 1 - 1 6 3

イレ ダ ナオ ブミ  
石 田 直 文

(2) 代理人

大阪市東区平野町 2 の 1 0 平和ビル

(7651) 弁理士 掛 樋 悠 路

同住所内

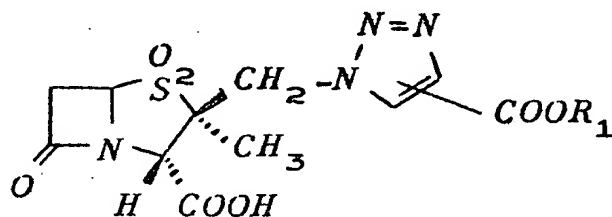
(8641) 弁理士 尾 関 弘

# 明 細 書

発明の名称 ペニシリン誘導体及びその製造法

特許請求の範囲

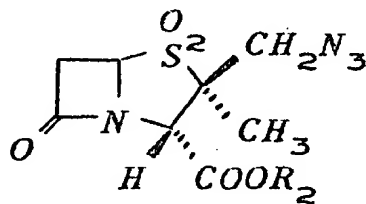
## ① 一般式



( 式中  $R_1$  は低級アルキル基を示す。 )

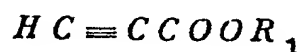
で表わされるペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及び生体内で加水分解されるエステル。

## ② 一般式



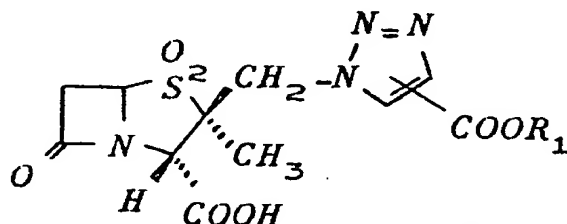
( 式中  $R_2$  はペニシリンカルボキシル保護基を示す。 )

で表わされる化合物と一般式



( 式中  $R_1$  は低級アルキル基を示す。 )

で表わされるアセチレン誘導体とを反応させ、さらに必要に応じ脱エステル反応、エステル交換反応及び塩形成反応を行なうことを特徴とする一般式



( 式中  $R_1$  は前記と同一の意味を示す。 )

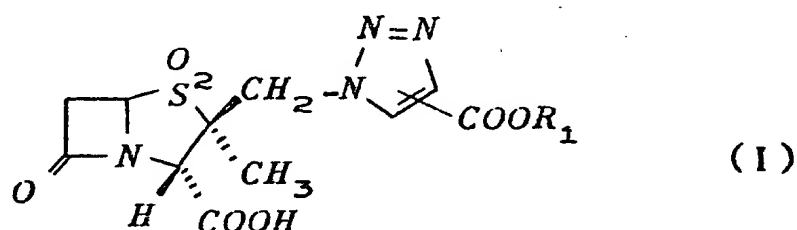
で表わされるペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及び生体内で加水分解されるエステルの製造法。

#### 発明の詳細な説明

本発明はペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及び生体内で加水分解されるエステル並びに之等の製造法に関する。

本発明のペニシリン誘導体は、下記一般式 (I)

で表わされる。



(式中  $R_1$  は低級アルキル基を示す。)

本発明のペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及び生体内で加水分解されるエステルは、いずれも新規化合物であり、之等は  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用を有し、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤として有用である。

市販抗生物質の中で  $\beta$ -ラクタム環を有する  $\beta$ -ラクタム系抗生物質即ちペニシリン類及びセファロスポリン類は、最もよく知られ、且つ繁用されている。これら  $\beta$ -ラクタム系抗生物質は、有用な化学療法剤として広く用いられているにもかかわらず、ある種の微生物に対しては、その耐性のため十分な効果が得られない。これらのある種

の微生物の $\beta$ -ラクタム系抗生物質に対する耐性は、通常該微生物により生産される $\beta$ -ラクタマーゼ、即ち $\beta$ -ラクタム系抗生物質の $\beta$ -ラクタム環を開裂し抗菌活性を有さない生成物とする酵素、によるものである。従つて前記 $\beta$ -ラクタム系抗生物質が十分な効力を現わすためには、 $\beta$ -ラクタマーゼの作用をなくするかまたはその作用を最小に抑えることが必要である。この $\beta$ -ラクタマーゼの作用の消失乃至抑制は、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤により達成され、そのような $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤は、これを $\beta$ -ラクタム系抗生物質と共に使用することにより、該抗生物質の抗菌活性を上昇させることができる。

本発明者らは種々の化合物を合成し研究した結果、上記一般式(1)で示されるペニシリン誘導体、その医薬として許容される塩及び生体内で加水分解され上記誘導体を与えるエステルが、 $\beta$ -ラクタマーゼに対してすぐれた阻害効果を有すること

を見い出し、本発明を完成するに至った。

本発明化合物を表わす前記一般式(I)において  $R_1$  で示される低級アルキル基としては、炭素数 1~6 の低級アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基等を挙げることができる。また前記一般式(I)で表わされる本発明化合物の医薬として許容される塩としては、例えばナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、シクロヘキシルアミン、トリメチルアミン、ジエタノールアミン等の有機アミン塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸塩、アンモニウム塩等が例示される。更に前記一般式(I)で表わされる本発明化合物の生体内で加水分解されるエステルとしては、生体内で容易に加水分解されて対応する遊離の酸即ち一般式(I)で表わされる化合物に変換され、且つ医薬として許容される各種のエステルを包



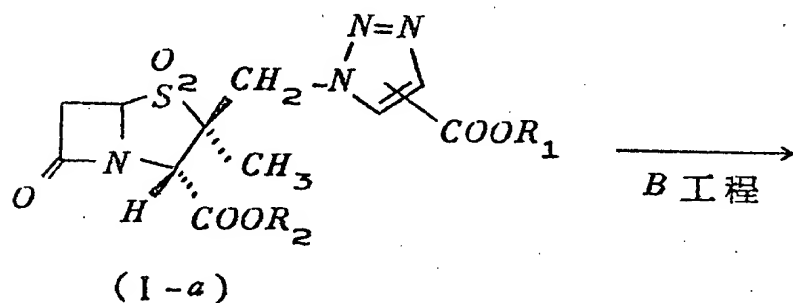
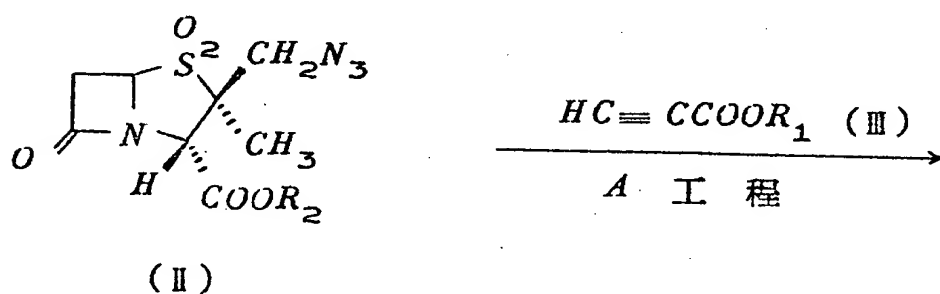
含する。之等エステルを構成するエステル残基としては、通常の $\beta$ -ラクタム系抗生物質におけるそれらと同様のものをいずれも例示できる。その代表例としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基等の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基；アセトキシメチル基、アセトキシエチル基、プロピオニルオキシブチル基、ピバロイルオキシメチル基、ピバロイルオキシプロピル基、ベンゾイルオキシエチル基、ベンジルカルボニルオキシメチル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基等のアシルオキシアルキル基；メトキシメチル基、エトキシメチル、ベンジルオキシメチル基等のアルコキシアルキル基；3-フタリジル基、4-クロトノラクトニル基、 $\gamma$ -ブチロラクトン-4-イル基等のラクトン及び置換又は非置換フエニル基；その他（2-オキソ-1,3-ジオキソデン-4-イル）メチル基、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ

デン - 4 - イル ) メチル基、( 5 - フェニル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソデン - 4 - イル ) メチル基等が例示される。これらのエステル残基のうちでは、ピバロイルオキシメチル基、3 - フタリジル基、4 - クロトノラクトニル基、 $\gamma$  - ブチロラクトン - 4 - イル基及び( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソデン - 4 - イル ) メチル基等が好ましい。

本発明化合物と併用され得る抗生物質としては、通常のペニシリン類例えばアンピシリン、アモキシシリン、ヘタシリン、シクラシリン、メシリナム、カルペニシリン、スルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アパルシリン、メソロシリン等及び之等の塩類並びにセファロスポリン類例えばセファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファセトリル、セファゾリン、セファレキシン、セファラジン等及びこれらの塩類等の各種グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して抗菌作用

を示す  $\beta$  - ラクタム 抗生物質を例示できる。

本発明のペニシリン誘導体 (I) は、例えば下記  
反応工程式に示す方法に従い製造することができる。



(式中  $R_1$  は前記と同一の意味を示し、 $R_2$  は

ペニシリッカルポキシル保護基を示す。)

上記において  $R_2$  で示されるペニシリッカルポキシル保護基は、通常公知のものでよく、その代表例は、特開昭49-81380号公報及びエッチ・イー・フライン編セフアロスボリン アンド ペニシリッズ、ケミストリー アンド バイオロジ- (1972年 アカデミックプレス発行) に記載されている。具体的には、例えばエチル、プロピル、*tert*-ブチル、トリクロロエチル等の置換又は非置換アルキル基；ベンジル、ジフェニルメチル、 $\beta$ -ニトロベンジル等の置換又は非置換アラキル基；アセトキシメチル、ベンゾイルオキシメチル等のアシロキシアルキル基；メトキシメチル等のアルコキシアルキル基；その他テトラヒドロピラニル、ジメチルアミノエチル、ジメチルジクロロシラン、トリクロロシラン等が例示される。

上記反応工程式における各工程は、より詳細に

は以下の如くして実施される。

#### < A 工程 >

一般式 (II) で表わされるペニシラン酸誘導体と一般式 (III) で表わされるアセチレン誘導体とを反応させることにより、一般式 (I-a) で表わされる化合物を得る。本反応は一般式 (II) で表わされるペニシラン酸誘導体を、適当な溶媒中で該誘導体 1 モルに対して約 1 ~ 50 倍モル当量、好ましくは約 1 ~ 10 倍モル当量の一般式 (III) のアセチレン誘導体と反応させることにより行なわれる。また溶媒としては反応に影響を与えないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、あるいはアセトン等の極性溶媒を使用できる。反応は 50 °C から溶媒の沸点付近までの温度、あるいは封管中、200 °C 以下の温度で行なうのがよく、該反応は通常約 2 ~ 72 時間で完結する。かくして得られる一般式 (I-a) で表わされる化合物は、その有す

る  $R_2$  で示されるペニシリンカルボキシル保護基の種類によつて、本発明の目的物、即ち一般式 (I) で表わされるペニシリン誘導体の生体内で加水分解されるエステルである場合もあるが、より好ましくは通常引き続き B 工程に示す如き脱エステル反応を行なつて、本発明の一般式 (I) で表わされるペニシリン誘導体とし、次いで必要に応じ常法に従い医薬として許容される塩又は生体内で加水分解されるエステルに変換される。また上記一般式 (I-a) の化合物は、これを直接常法に従いエステル交換反応又は塩形成反応に供することにより、生体内で加水分解されるエステル又は医薬として許容される塩とすることもできる。

前記 A 工程において出発原料である一般式 (II) で表わされる化合物は文献未記載の新規化合物であり、この化合物は例えば後記参考例に示す方法により合成することができる。

#### < B 工程 >

一般式 (I-a) で表わされる化合物を、A 工程の反応系より単離するか或いは単離しないで、脱エステル反応に供し、一般式 (I) で表わされるペニシリン誘導体を得る。

脱エステルの方法としては、カルボキシ保護基をカルボキシ基に導く通常の還元、加水分解等のすべての脱離方法が適用できる。例えばカルボキシ保護基が活性エステルである場合には、通常の加水分解条件下ではもちろんのこと、水と接触させる程度の緩和な加水分解条件で反応が進行する場合が多い。カルボキシ保護基がトリクロロエチルペンジル、*p*-ニトロペンジル、ジフエニルメチル等である場合には、還元による方法が、またカルボキシ保護基が 4-メトキシペンジル、*tert*-ブチル、トリチルジフエニルメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル等である場合には、酸による方法が夫々有利に採用される。

ここで還元による方法としては、まず亜鉛、亜

鉛アマルガム等の金属及び(または)塩化クロム、酢酸クロム等のクロム塩と蟻酸、酢酸等の酸とを用いる方法あるいは接触還元による方法がその代表例としてあげられる。上記接触還元による場合、触媒としてはたとえば白金、酸化白金、パラジウム、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭酸カルシウム、パラジウム炭素、酸化ニッケル、ラネーニッケル等が例示される。溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないがメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、酢酸等の脂肪酸及びこれら有機溶剤と水との混合溶媒を好適に使用できる。

また、酸による方法の際に使用される酸としては、蟻酸、酢酸等の低級脂肪酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸、塩酸、弗化水素酸等のハロゲン化水素酸、ノートルエンシル



ホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機スルホン酸、またはこれらの混合物等が例示される。酸を用いる上記反応は液体の酸を使用するときには特に他の溶媒を必要としないがジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン等のこの反応に悪影響を与えない溶媒を使用して実施することも可能である。

かくして得られる遊離酸形態の本発明の一般式(1)で示されるペニシリン誘導体は、通常の当分野で慣用される塩形成反応及び(又は)エステル化反応に従つて、医薬として許容される塩及び生体内で加水分解されるエステルに変換することができる。

またエステル残基が、たとえば3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 $\gamma$ -ブチロラクトン-4-イル基等の場合は、一般式(1)で示されるペニシリン誘導体を、3-ハロゲン化フタリド、4

- ハロゲン化クロトノラクトン、4 - ハロゲン化  
-  $\gamma$  - ブチロラクトン等でアルキル化することが  
できる。ここで上記ハロゲン化物におけるハロゲ  
ンとしては塩素、臭素及びヨウ素が使用される。  
該反応は一般式 (I) で示されるペニシリン誘導体  
の塩を、*N,N* - ジメチルホルムアミドのような適  
当な極性有機溶媒中に溶解させて、約当モル量の  
ハロゲン化物を加えることによつて行なわれる。  
反応温度は通常約 0 ~ 100 °C、好ましくは約  
15 ~ 35 °C とするのが良い。本エステル化反応  
で用いられるペニシリン誘導体の塩としては、ナ  
トリウム、カリウム等のアルカリ金属塩及びトリ  
エチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、*N*  
- エチルピペリジン、*N,N* - ジメチルアニリン、  
*N* - メチルモルホリン等の第 3 アミン塩を例示す  
ることができる。反応完了後、従来公知の方法に  
より、目的物を容易に単離することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表わされるペニシリ

ン誘導体、その医薬として許容される塩及び生体内で加水分解されるエステルは、更に必要に応じて再結晶法、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどにより精製することができる。

次に参考例及び実施例を示し、本発明を具体的に説明する。

#### 参考例 1

2β - アジドメチル - 2α - メチルペナム - 3  
α - カルボン酸ベンズヒドリルエステルの製造

2β - クロルメチル - 2α - メチルペナム - 3  
α - カルボン酸ベンズヒドリルエステル 5.13 g  
のジメチルホルムアミド溶液 155 ml 中に、アジ  
化ナトリウム 5.00 g の水溶液 53 ml を加え、室  
温で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗後、  
硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4.87 g  
の油状物質を得た（収率 93 %）。

赤外吸収スペクトル (ヌジヨール)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 2120, 1812, 1765$$

核磁気共鳴スペクトル ( $CDC\ell_3$ )

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.30 (3H, s), 3.25 (2H, m), \\ & 3.42 (1H, d), 3.63 (1H, d), \\ & 4.75 (1H, s), 4.76 (1H, m), \\ & 7.00 (1H, s), 7.40 (10H, s) \end{aligned}$$

## 参考例 2

2β - アジドメチル - 2α - メチルペナム - 3  
α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシドベンズヒドリ  
ルエステルの製造

2β - アジドメチル - 2α - メチルペナム - 3  
α - カルボン酸ベンズヒドリルエステル 7.03 g  
を 40 ml の水と 240 ml の酢酸に溶解し、6.02  
g の過マンガン酸カリウムを 1 時間以上かけて加  
え、室温にてさらに 2.5 時間攪拌した。反応溶液  
に氷水を加えて、生じた沈殿物を汙取、水洗した。  
これを酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム

水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し濃縮して、目的とする化合物 5.48 g を得た (収率 72%)。

赤外吸収スペクトル (ヌジヨール)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 2120, 1812, 1765$$

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ )

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.18 (3H, s), 3.50 (2H, d), \\ & 3.72 (1H, d), 3.93 (1H, d), \\ & 4.60 (1H, m), 4.65 (1H, s), \\ & 7.00 (1H, s), 7.36 (10H, s) \end{aligned}$$

### 参考例 3

2β - アジドメチル - 2α - メチルペナム - 3  
α - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの  
製造

参考例 1 と同様にして合成した。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 2120, 1798, 1760$$

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ )

$$\begin{aligned}\delta(\text{ppm}) = & 1.40(3H, s), 3.12(1H, dd), \\ & 3.50(2H, s), 3.62(1H, dd), \\ & 4.83(1H, s), 5.29(2H, s), \\ & 5.36(1H, dd), 7.56(2H, d), \\ & 8.26(2H, d)\end{aligned}$$

#### 参考例 4

2β - アジドメチル - 2α - メチルペンタム - 3  
α - カルボン酸 - 1,1 -ジオキシド p - ニトロ  
ベンジルエステルの製造

参考例 2 と同様にして合成した。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max}(\text{cm}^{-1}) = 2120, 1770$$

核磁気共鳴スペクトル (CDCℓ<sub>3</sub>)

$$\begin{aligned}\delta(\text{ppm}) = & 1.42(3H, s), 3.45\sim 3.60(2H, m), \\ & 3.75(1H, d), 3.96(1H, d), \\ & 4.56\sim 4.75(1H, m), 4.64(1H, s), \\ & 5.33(2H, s), 7.56(2H, d), \\ & 8.26(2H, d)\end{aligned}$$

## 実施例 1

2 $\beta$  - (4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル及び 2 $\beta$  - (5 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステルの製造

2 $\beta$  - アジドメチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル 2.1 g とプロピオール酸エチル 0.63 g を 62 ml のベンゼン中、窒素雰囲気下、37 時間還流攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムにて溶出し、第一溶出物として不定晶の 2 $\beta$  - (5 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド

*p*-ニトロベンジルエステル 0.7 g を得た ( 収率 27% )。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1795, 1755, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.39 (3H, s), 1.39 (3H, t), \\ & 3.48 \sim 3.60 (2H, m), 4.39 (2H, q), \\ & 4.58 \sim 4.70 (1H, m), 5.11 (1H, s), \\ & 5.14 (1H, d), 5.25 (1H, d), \\ & 5.31 (1H, d), 5.56 (1H, d), \\ & 7.54 (2H, d), 8.09 (1H, s), \\ & 8.25 (2H, d) \end{aligned}$$

次に第二溶出物として不定晶の 2β - ( 4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル ) メチル - 2α - メチルペナム - 3α - カルボン酸 - 1,1 -ジオキシド *p*-ニトロベンジルエステル 1.6 g を得た ( 収率 62% )。

赤外吸収スペクトル (KBr)



$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1800、1760(s h)、1733$$

核磁気共鳴スペクトル (CDC  $\theta_3$ )

$$\begin{aligned} \delta(ppm) = & 1.34(3H, s)、1.41(3H, t)、 \\ & 3.50\sim 3.65(2H, m)、4.42(2H, q)、 \\ & 4.60\sim 4.75(2H, m)、5.09(2H, s)、 \\ & 5.36(2H, s)、7.59(2H, d)、 \\ & 8.28(2H, d)、8.30(1H, s) \end{aligned}$$

## 実施例 2

2 $\beta$  - (4 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド  $\rho$  - ニトロベンジルエステル及び 2 $\beta$  - (5 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド  $\rho$  - ニトロベンジルエステルの製造

実施例 1 と同様にして合成し、シリカゲルカラムにて溶出分離した。第 1 溶出物として不定晶の

2  $\beta$  - ( 5 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル ) メチル - 2  $\alpha$  - メチルペナム - 3  $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステルを得た ( 収率 26% )。

赤外吸収スペクトル ( *KBr* )

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1795, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル ( *CDCl<sub>3</sub>* )

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.39 (3H, s), 3.45 \sim 3.60 (2H, m), \\ & 3.94 (3H, s), 4.58 \sim 4.70 (1H, m), \\ & 5.09 (1H, s), 5.10 \sim 5.64 (4H, m), \\ & 7.54 (2H, d), 8.10 (1H, s), \\ & 8.25 (2H, d) \end{aligned}$$

第 2 溶出物として不定晶の 2  $\beta$  - ( 4 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル ) メチル - 2  $\alpha$  - メチルペナム - 3  $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステルを得た ( 収率 61% )。

赤外吸収スペクトル ( *KBr* )

$$\nu_{max}(cm^{-1}) = 1798, 1730$$

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ )

$$\begin{aligned} \delta(ppm) = & 1.33(3H, s), 3.48 \sim 3.68(2H, m), \\ & 3.96(3H, s), 4.56 \sim 4.76(2H, m), \\ & 5.09(2H, s), 5.36(2H, s), \\ & 7.60(2H, d), 8.28(2H, d), \\ & 8.30(1H, s) \end{aligned}$$

### 実施例 3

2 $\beta$  - (4 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ペンズヒドリルエステル及び 2 $\beta$  - (5 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ペンズヒドリルエステルの製造

実施例 1 と同様にして合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて溶出分離した。第 1 溶

出物として 2  $\beta$  - ( 5 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル ) メチル - 2  $\alpha$  - メチルペナム - 3  $\alpha$  - カルボン酸 - 1, 1 - ジオキシド ベンズヒドリルエステルを得た ( 収率 18 % )。

赤外吸収スペクトル ( KBr )

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1800, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル ( CDC  $\ell_3$  )

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.20 (3H, s), 3.44 \sim 3.58 (2H, m), \\ & 3.91 (3H, s), 4.50 \sim 4.65 (1H, m), \\ & 5.24 (1H, d), 5.25 (1H, s), \\ & 5.45 (1H, d), 6.91 (1H, s), \\ & 7.20 \sim 7.40 (10H, m), 8.08 (1H, s) \end{aligned}$$

第 2 溶出物として 2  $\beta$  - ( 4 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル ) メチル - 2  $\alpha$  - メチルペナム - 3  $\alpha$  - カルボン酸 - 1, 1 - ジオキシド ベンズヒドリルエステルを得た ( 収率 60 % )。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max}(cm^{-1}) = 1803, 1727$$

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

$$\delta(ppm) = 1.05(3H, s), 3.48 \sim 3.62(2H, m), \\ 3.95(3H, s), 4.55 \sim 4.75(2H, m), \\ 5.11(2H, bs), 7.02(1H, s), \\ 7.20 \sim 7.50(10H, m), 8.25(1H, s)$$

実施例 4

2β - (4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2α - メチルペナム - 3α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ナトリウム塩の製造

15 ml の酢酸エチル及び15 ml の水に2β - (4 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル - 2α - メチルペナム - 3α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド p - ニトロベンジルエステル 340 mg、10%パラジウム炭素 60 mg 及び炭酸水素ナトリウム 110 mg を用い

て低圧下、室温にて水素添加を行つた。水素吸収が認められなくなつた後反応液を濾過し、水層を分取し、ベンゼンにて洗浄後、水溶液を減圧濃縮し、MCIゲル（三菱化成社製）を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、水-10%アセトン水にてグラジエント展開した。得られた展開液を凍結乾燥し、目的化合物である白色粉末の200mgを得た（収率76%）。この白色粉末は181℃以上で分解した。以下これを化合物3と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max}(\text{cm}^{-1}) = 1782, 1720$$

核磁気共鳴スペクトル ( $D_2O$ )

$$\begin{aligned} \delta(\text{ppm}) = & 1.39(3H, t), 1.46(3H, s), \\ & 3.45(1H, dd), 3.72(1H, dd), \\ & 4.44(2H, q), 4.50(1H, s), \\ & 4.96\sim 5.10(1H, m), 5.18(1H, d), \\ & 5.42(1H, d), 8.72(1H, s) \end{aligned}$$

実施例 5

2β - ( 5 - エトキシカルボニル - 1,2,3 - ト  
リアゾール - 1 - イル ) メチル - 2α - メチルペ  
ナム - 3α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ナ  
トリウム塩の製造

実施例 4 と同様にして 2β - ( 5 - エトキシカ  
ルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル ) メ  
チル - 2α - メチルペナム - 3α - カルボン酸 -  
1,1 - ジオキシド p - ニトロベンジルエステル  
0.34 g から目的化合物である白色粉末の 220  
mg を得た ( 収率 83% )。

この白色粉末は 180℃ 以上で分解した。以下  
これを化合物 4 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル ( KBr )

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1788, 1736$$

核磁気共鳴スペクトル ( $D_2O$ )

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.39 (3H, t), 1.43 (3H, s), \\ & 3.40 (1H, dd), 3.71 (1H, dd), \\ & 4.46 (2H, q), 4.57 (1H, s), \end{aligned}$$

4.95~5.05(1H, m)、5.40(1H, d)、  
5.82(1H, d)、8.34(1H, s)

## 実施例 6

2β - (4 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - ト  
リアゾール - 1 - イル) メチル - 2α - メチルペ  
ナム - 3α - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ナ  
トリウム塩の製造

実施例 4 と同様にして 2β - (4 - メトキシカ  
ルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メ  
チル - 2α - メチルペナム - 3α - カルボン酸 -  
1,1 - ジオキシド  $\mu$  - ニトロベンジルエステル  
0.3<sup>g</sup> から目的化合物である白色粉末の 0.18 g を  
得た (収率 78%)。

1字  
加入

この白色粉末は 184℃ 以上で分解した。以下  
これを化合物 1 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1782, 1730$$

核磁気共鳴スペクトル ( $D_2O$ )



$\delta$  (ppm) = 1.46 (3H, s)、3.45 (1H, dd)、  
 3.73 (1H, dd)、3.97 (3H, s)、  
 4.50 (1H, s)、4.81 (2H, s)、  
 4.98~5.10 (1H, m)、5.18 (1H, d)、  
 5.42 (1H, d)、8.72 (1H, s)

## 実施例 7

2 $\beta$  - (5 - メトキシカルボニル - 1,2,3 - ト  
 リアゾール - 1 - イル) メチル - 2 $\alpha$  - メチルペ  
 ナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 - 1,1 - ジオキシド ナ  
 トリウム塩の製造

実施例 4 と同様にして 2 $\beta$  - (5 - メトキシカ  
 ルボニル - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メ  
 チル - 2 $\alpha$  - メチルペナム - 3 $\alpha$  - カルボン酸 -  
 1,1 - ジオキシド *p* - ニトロベンジルエステル  
 0.3 g から目的化合物である白色粉末の 0.19 g  
 を得た (収率 82%)。

この白色粉末は 180℃ 以上で分解した。以下  
 これを化合物 2 と呼ぶ。

赤外吸収スペクトル (KBr)

$$\nu_{max} (cm^{-1}) = 1778, 1730$$

核磁気共鳴スペクトル ( $D_2O$ )

$$\begin{aligned} \delta (ppm) = & 1.41 (3H, s), 3.41 (1H, dd), \\ & 3.71 (1H, dd), 3.98 (3H, s), \\ & 4.56 (1H, s), \\ & 4.95 \sim 5.08 (1H, m), \\ & 5.40 (1H, d), 5.83 (1H, d), \\ & 8.34 (1H, s) \end{aligned}$$

以下上記各実施例で得た本発明化合物（化合物 1 ～ 化合物 4 ）につき行なつた  $\beta$  - ラクタマーゼ阻害活性試験につき詳述する。

$\beta$  - ラクタマーゼ阻害活性試験

本発明化合物のバチルス属由来ペニシリナーゼ（ $\beta$  - ラクタマーゼ）に対する阻害活性を、ペニシリニン G を基質としてマイクロヨード法〔蛋白質核酸酵素第 23 巻、第 5 号、第 391 - 400 頁、1978 年参照〕により測定した。結果を表 1 に

示す。

表 1

化合物番号	50%阻害濃度
化合物 1	$4.9 \times 10^{-7} M$
化合物 2	$3.0 \times 10^{-6} M$
化合物 3	$5.4 \times 10^{-7} M$
化合物 4	$3.4 \times 10^{-6} M$

( 以 上 )

代理人 弁理士 三 枝 英 二

